

RISQUES NÉOPLASIQUES MAJORÉS DANS LA RECTOCOLITE ULCÉRO-HÉMORRAGIQUE ASSOCIÉE À LA CHOLANGITE SCLÉROSANTE PRIMITIVE

KOUAM C (1), WARLING O (1), VAN KEMSEKE C (1), LOLY JP (1), LOUIS E (1), DELWAIDE J (1)

RÉSUMÉ : La rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, caractérisée par la présence de lésions continues, uniformes et sans intervalle de muqueuse saine, s'étendant d'un seul tenant à partir de l'anus sur une portion variable du côlon. Il s'agit d'une pathologie multisystémique pour laquelle nous décrivons une de ses manifestations hépatiques, la cholangite sclérosante primitive (CSP). Nous exposons ici l'histoire d'un patient, porteur de la mutation du gène Breast Cancer de type 1 (BRCA1), s'étant initialement présenté pour douleurs abdominales épigastriques et péri-ombilicales, associées à plusieurs épisodes de diarrhées sanglantes. Le bilan initialement réalisé a permis de poser le diagnostic de RCUH ainsi que la mise en évidence fortuite d'une sténose des voies biliaires de nature indéterminée. Les explorations complémentaires ont permis de conclure à une forte présomption de RCUH associée à une CSP, voire un cholangiocarcinome (CCA). Dans le décours de la prise en charge, un cancer de la vésicule biliaire a également été mis en évidence. Ce cas clinique permet de revoir, à la lumière des publications récentes, le lien physiopathologique existant entre la RCUH et la CSP. L'article présente une analyse approfondie de cette entité qui possède un potentiel malin important, touchant plusieurs organes du tractus digestif, et qui requiert une prise en charge propre faisant l'objet de recommandations nouvelles.

MOTS-CLÉS : Rectocolite ulcéro-hémorragique - Cholangite sclérosante primitive - Cholangiocarcinome - Vésicule biliaire - BRCA1 - Cancer colorectal - Cholangioscopie

INTRODUCTION

La rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH) constitue, avec la maladie de Crohn (MC), le spectre des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), maladies dont la prévalence dans la population générale s'élève à 0,3 % (1). La RCUH et la MC peuvent être associées à la cholangite sclérosante primitive (CSP). Cette dernière est une maladie rare, caractérisée par une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intra- et/ou extra-hépatiques, ce qui conduit à leur destruction et oblitération.

La CSP est une maladie du sujet jeune, diagnostiquée généralement vers l'âge de 40 ans, avec une prépondérance masculine. Elle représente la cinquième cause de transplantation

INCREASED NEOPLASTIC RISKS IN ULCERATIVE COLITIS ASSOCIATED WITH PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS

SUMMARY : Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory bowel disease characterized by the presence of continuous, uniform, gapless lesions of healthy mucous membrane extending integrally from the anus over a variable portion of the colon. It is a multisystemic pathology for which we will describe one of its hepatic manifestations, primary sclerosing cholangitis (PSC). We present here the story of a patient, a carrier of the Breast Cancer type 1 gene mutation (BRCA1), who initially presented with epigastric and peri-umbilical abdominal pain associated with several episodes of bloody diarrhea. The initial assessment made it possible to diagnose BRCA1 and the fortuitous discovery of biliary tract stenosis of an undetermined nature. Further investigations led to the conclusion that there was a strong presumption of UC associated with PSC or even cholangiocarcinoma (CCA). In the course of treatment, cancer of the gallbladder was also detected. This clinical case makes it possible to review, in the light of recent publications, the pathophysiological link existing between UC and PSC. This article also presents an in-depth analysis of this entity with malignant potential that can affect different sites of the digestive tract, and its own management, which is the subject of new recommendations.

KEYWORDS : Ulcerative colitis - Primary sclerosing cholangitis - Cholangiocarcinoma - Gallbladder - BRCA1 - Colorectal cancer - Cholangioscopy

hépatique aux Etats-Unis, reconnue comme étant le seul traitement efficace (2). Seuls 6 à 8 % des patients atteints de RCUH et 1 à 3 % des patients atteints d'une MC présenteront une CSP, ce qui constitue donc une association rare dont la prévalence est estimée à 0,024 % dans la population générale (1).

Depuis peu, cette association entre les deux pathologies est pleinement considérée comme une entité à part entière, et non plus comme une simple combinaison (1). L'intérêt de ne pas méconnaître cette entité réside dans son mode de présentation, son risque néoplasique avéré et sa prise en charge particulière, différant des MICI lorsque celles-ci se présentent isolément.

CAS CLINIQUE PORTEUR D'UNE MUTATION BRCA1

Un patient caucasien âgé de 43 ans, suivi depuis 3 mois en consultation de gastro-entérologie pour présence de trois à quatre épisodes de diarrhées par semaine avec présence de

(1) Service d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie digestive, CHU Liège, Belgique.

sang depuis peu, se présente aux urgences pour de violentes douleurs épigastriques et péri-ombilicales, précédées d'un épisode de diarrhée sanglante. Il n'y a pas de notion de pyrexie, et pas de voyage récent. Le patient rapporte une prise actuelle d'ibuprofène, à la dose de 400 mg trois fois par jour depuis 7 jours, en raison d'une fasciite plantaire. Les antécédents médico-chirurgicaux du patient se résument à une appendicectomie et une ligamentoplastie du ligament croisé antérieur. Concernant les antécédents familiaux, on note que la sœur a été testée positive pour la mutation du gène BRCA1 suite à une affection ovarienne. Ceci a conduit à la recherche de cette mutation chez notre patient dont le résultat est également revenu positif.

L'examen clinique met en évidence une défense en région épigastrique et péri-ombilicale ainsi qu'un point de Mac Burney douteux. La biologie démontre une hyperleucocytose à prédominance neutrophilique, une cytolysse et une cholestase ictérique avec un taux de bilirubine totale s'élevant à 3,61 mg/dl (valeurs normales (VN) : 0,3-1,2), bilirubine conjuguée à 2,4 mg/dl (VN < 0,5), la phosphatase alcaline à 301 U/l (VN : 40-150), les gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT) à 621 U/l (VN : 12-64), l'aspartate aminotransférase (TGO) à 155 U/l (VN : 5-34), l'alanine aminotransférase (TGP) à 318 U/l (VN < 55), ainsi qu'une absence de syndrome inflammatoire. Le scanner abdominal est normal. La gastroscopie a permis d'exclure un ulcère actif. Face à cette cholestase marquée, une écho-endoscopie en urgence est réalisée démontrant la présence de «sludge» vésiculaire au sein d'une vésicule biliaire distendue et mettant en évidence une sténose longue de 15 mm de la voie biliaire principale, associée à un épaississement des parois sans aspect prolifératif. Une hospitalisation en salle de gastro-entérologie est alors organisée afin de réaliser

une mise au point. Durant son hospitalisation, une colonoscopie fait état d'une colite focale ment ulcérée, s'étendant d'un seul tenant de la marge anale jusqu'au caecum, avec un aspect histologiquement compatible avec une RCUH.

Les sérologies infectieuses reviennent négatives pour les virus de l'hépatite B et C, le zona, le virus de l'immunodéficience acquise, le virus herpès, le virus Epstein-Barr, tout comme le dosage des IgG4. Les dosages des marqueurs oncologiques tels que le CA 19.9, l'alpha-fœtoprotéine et le CEA reviennent également négatifs. Les coprocultures infectieuses pour la *Salmonella*, la *Shigella*, le *Campylobacter*, le *Yersinia* et le *Clostridium* difficile se révèlent négatives. La calprotectine fécale est majorée à 800 µg/g. Le diagnostic de RCUH est alors retenu et un traitement par Pentasa®, à la dose de 1 gramme trois fois par jour, et Ursofalk®, à la dose de 500 mg trois fois par jour, est initié.

Parallèlement, afin de mettre au point cette sténose de la voie biliaire principale, une imagerie par résonance magnétique des voies biliaires (bili-RMN) et une cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) permettent de confirmer la présence d'une sténose unique, localisée au niveau du tiers distal du cholédoque dans son trajet intra-pancréatique, et de mettre en évidence une lésion pariétale vésiculaire suspecte (Figure 1). Les frottis et biopsies obtenus lors de la CPRE se révéleront peu contributifs. Une prothèse biliaire est mise en place afin de traiter l'ictère. Le diagnostic reste hésitant entre une cholangite sclérosante (CSP) versus un cholangiocarcinome (CCA).

Compte tenu de la visualisation de cette lésion suspecte au niveau de la vésicule biliaire ainsi que du risque connu de néoplasie de la vésicule biliaire inhérent à ce type de pathologie, une cholécystectomie prophylactique est réalisée un mois plus tard. L'analyse anatomopa-

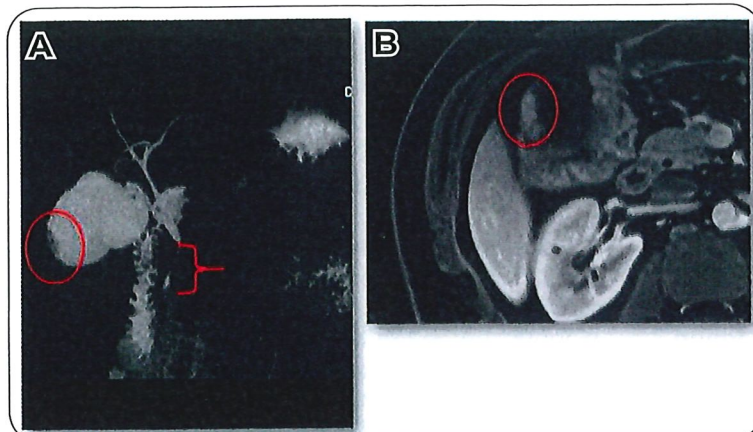


Figure 1. Bili-RMN du patient.
(A) Séquence cholangiographique 3D : mise en évidence d'une sténose unique de la voie biliaire principale ainsi que visualisation d'une lésion charnue développée au sein de la paroi de la vésicule biliaire. (B) Séquence T1 coronale + C : mise en évidence d'une lésion charnue développée au sein de la paroi de la vésicule biliaire se rehaussant après prise de contraste.

thologique de la pièce chirurgicale révélera une néoplasie tubulopapillaire intravésiculaire, siège d'une dysplasie de bas grade associée à un foyer de haut grade de classification pTis. Une prise en charge, comprenant un suivi par imagerie et dosage des marqueurs tous les 6 mois ainsi qu'une colonoscopie annuelle, est envisagée. De plus, si de nouvelles atypies cellulaires venaient à se présenter lors des prochaines biopsies effectuées lors des futurs changements de la prothèse biliaire, une indication de duodénopancréatectomie céphalique pourrait être retenue en raison du risque de CCA.

DISCUSSION

ÉTIOPATHOGÉNIE

Bien que la pathogenèse exacte de l'entité RCUH-CSP reste à ce jour non identifiée, cela semble résulter d'une interaction complexe entre des facteurs environnementaux, génétiques et immuno-biologiques. Une hypothèse avancée implique le microbiote intestinal et la circulation entéro-hépatique. En effet, des données suggèrent que certains acides biliaires, transformés par la dysbiose du grêle dans les MICI, possèdent un potentiel pro-inflammatoire hépatique lors de leur retour vers le foie (2).

De plus, selon la théorie de «l'intestin perméable», l'inflammation chronique régnant dans les MICI entraînerait une augmentation de la perméabilité intestinale, ce qui favoriserait la translocation bactérienne atteignant le réseau biliaire via cette circulation. Ce tableau provoquerait une activation des cholangiocytes pour lesquels on a montré la présence de récepteurs aux peptides bactériens tels que le Toll Like Recepteur (TLR) et une hypersensibilité à leur ligand, le lipopolysaccharide (LPS). Cette théorie est soutenue par la démonstration de la présence d'une bactériémie portale et d'une bactérioblie chez les patients présentant cette entité (2).

En outre, selon la théorie du «gut lymphocyte homing», il existe une série de chémokines et de molécules d'adhésion communes au microbiote intestinal et au foie. Ceci permettrait aux lymphocytes T activés par l'inflammation intestinale d'atteindre la circulation entéro-hépatique et d'y persister en tant que cellules mémoires génératrices d'une inflammation hépatique (3).

La dysbiose présente lors de l'association entre une MICI et la CSP est différente de celle observée lors d'une MICI seule, jouant ainsi un rôle dans la pathogenèse de cette associa-

tion (3). Des taux plus importants d'*Escherichia*, de *Lachnospiraceae*, de *Megasphaera* et *Veillonella* ont été observés en cas d'association entre une MICI et la CSP par rapport aux patients présentant seulement une MICI. Or, ces bactéries possèdent des gènes qui codent pour les molécules d'adhésion intervenant dans le «gut lymphocyte homing». De même, des taux plus faibles de bactéries productrices de butyrate, *Prevotella* et *Roseburia*, ont été observés; or, le butyrate est un acide gras à chaîne courte qui favorise la synthèse des jonctions serrées participant à la fonction de barrière intestinale (3).

Des facteurs génétiques sont également à prendre en compte. Des études d'association pangénomique ont identifié près de 200 loci de susceptibilité prédisposant au risque de développement d'une MICI et 16 loci de susceptibilité pour la CSP. Parmi ceux-ci, la moitié a démontré une forte association avec une MICI, suggérant ainsi un certain chevauchement génétique entre la CSP et la MICI (2).

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES

La CSP possède une présentation clinique variable comprenant, notamment, de l'ictère, du prurit, des douleurs abdominales localisées au niveau de l'hypochondre droit, de l'asthénie, des diarrhées et, rarement, une hépatosplénomégalie. Cependant, dans 50 % des cas, la maladie est asymptomatique. Il est à noter que jusqu'à 40 % des CSP sont diagnostiquées de manière accidentelle dans le cadre d'un bilan biologique dans le décours d'une MICI.

Lorsque la MICI est associée à la CSP, il a été démontré que cela lui amène des caractéristiques cliniques spécifiques, tandis que la CSP ne voit pas son décours modifié par cette association. C'est ainsi que cette entité se présente souvent sous forme de pancolite, comme décrite chez notre patient, une possibilité d'iléite avec épargne rectale, un risque majoré de pouchites, une agressivité moindre de la maladie représentée par le besoin réduit de recours à la corticothérapie ou la nécessité d'hospitalisation, une endoscopie plus souvent macroscopiquement normale, mais avec des biopsies témoignant, pourtant, d'une activité inflammatoire bien présente (2, 4-6).

RISQUE DE MALIGNITÉ ET PRISE EN CHARGE

CANCER COLORECTAL

Le risque de développement d'un CCR dans l'entité RCUH-CSP est jusqu'à 10 fois supérieur à celui de la population générale et jusqu'à 5

fois supérieur à celui rencontré dans le cadre d'une MICI isolée, avec un âge de diagnostic souvent précoce (39 ans *versus* 59 ans) (7). La pathogénie permettant d'expliquer cette augmentation du risque lors de la présence de l'association RCUH-CSP n'est pas clairement identifiée. Cette particularité s'expliquerait par un mécanisme sous-jacent différent de celui concourant au développement du CCR dans la population générale.

Il existe une prédisposition génétique au développement du CCR chez les patients atteints de MICI associée à la CSP. En effet, certains auteurs indiquent que la présence de polymorphisme génétique au niveau du complexe HLA, présent sur le chromosome 6p21, est associée à un plus grand risque de développer un CCR (8, 9).

D'autres pointent une inactivation du récepteur nucléaire farnénoïde X (FXR) lors de la présence de l'association entre une MICI et la CSP. Normalement, le FXR est sécrété par l'intestin sous l'action des acides biliaires et conduit à une réduction de la production de ceux-ci par le foie. Ceci entraîne, donc, une majoration du taux d'acides biliaires qui est impliquée dans le processus inflammatoire régnant au niveau du côlon et favorisant le développement du CCR (9). De plus, la plupart des acides biliaires sécrétés par le foie sont réabsorbés dans l'iléon terminal via un transport actif ne laissant que 5 % de ceux-ci dans le côlon. Les acides biliaires restants sont déconjugués en acides biliaires secondaires par la flore bactérienne, principalement au niveau du côlon droit. On observe une diminution de l'absorption iléale des acides biliaires dans la CSP. Ceci entraînerait une augmentation relative de la quantité d'acides biliaires dans le côlon proximal, produisant, à son tour, une conversion accrue d'acides biliaires primaires en secondaires ayant un effet toxique. Cette hypothèse est appuyée par la constatation que les concentrations en acides biliaires sont les plus importantes au niveau du côlon droit, correspondant justement au lieu de prédilection des CCR en cas d'association RCUH-CSP, suggérant ainsi un rôle des acides biliaires dans la carcinogenèse (4, 10).

En outre, la dysbiose spécifique présente dans l'association entre une MICI et la CSP entraînerait une altération dans la composition des acides biliaires résultant en un effet pro-inflammatoire et procarcinogène également (9). De ce fait, afin de réduire le risque de CCR, l'utilisation de l'acide ursodésoxycholique (AUDC) a été proposée mais reste controversée quant à son efficacité. Des études montrent même que de hautes doses d'AUDC (> 28 mg/kg/j) augmenteraient le risque de CCR (4, 8, 11).

Concernant la transplantation hépatique, qui représente le seul traitement efficace de la CSP, les avis divergent également : toutes les études s'accordent à dire que le risque de CCR n'est pas diminué par la transplantation hépatique, mais certaines études pointeraient une augmentation du risque de CCR après cette intervention, allant même jusqu'à proposer une proctocolectomie préventive avant une transplantation hépatique (6). Ceci s'explique par une majoration de l'activité de la MICI en raison de la prise de certains immunosuppresseurs après la transplantation hépatique (11). Par exemple, la prise de tacrolimus engendre un risque 3,5 fois supérieur de majoration de l'activité colique par rapport à la prise de cyclosporine. De plus, la prise d'immunosuppresseurs, comme les anti-TNF, favorise le développement d'infections opportunistes à cytomégalovirus, *Cryptosporidium* ou *Enterococcus faecalis*, aggravant le décours de la MICI (12). A l'inverse, après une colectomie, on peut assister à une augmentation de la sévérité de la CSP. Cependant, ceci ne semble se produire que dans un faible pourcentage et survenant surtout pour des patients présentant une CSP sévère au moment de la colectomie (13).

Face à ces données, l'American Association for the Study of Liver Disease (AASLD), la British Society of Gastroenterology (BSG) et l'European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) recommandent la réalisation d'une colonoscopie, associée à des biopsies, tous les deux ans, voire tous les ans, dès le diagnostic posé (14-16). Cela pourra être renforcé par la chromoendoscopie afin d'améliorer la détection du CCR car une des caractéristiques de la néoplasie colique, dans le cadre de l'association RCUH-CSP, est son développement fréquent sur des lésions planes avec un caractère multifocal (10, 17). Lorsque cela est possible, toute lésion fera l'objet d'une résection endoscopique, associée à un suivi colique. Cependant, en cas de résection incomplète, de présence de zones dysplasiques au niveau des marges de résection ou d'une dysplasie de haut grade d'allure plane à l'endoscopie, la colectomie sera proposée (16) (Figure 2).

CANCER DE LA VÉSICULE BILIAIRE

La prévalence de toutes les anomalies biliaires confondues, incluant les lithiases, dans le cadre de la CSP est de 41 %, comparée à 20 % dans la population générale (18). Concernant la pathogénie du cancer de la vésicule biliaire, elle s'explique par une séquence inflammation-dysplasie-cancer. Plus de la moitié des polypes vésiculaires retrouvés dans la CSP et ce, même

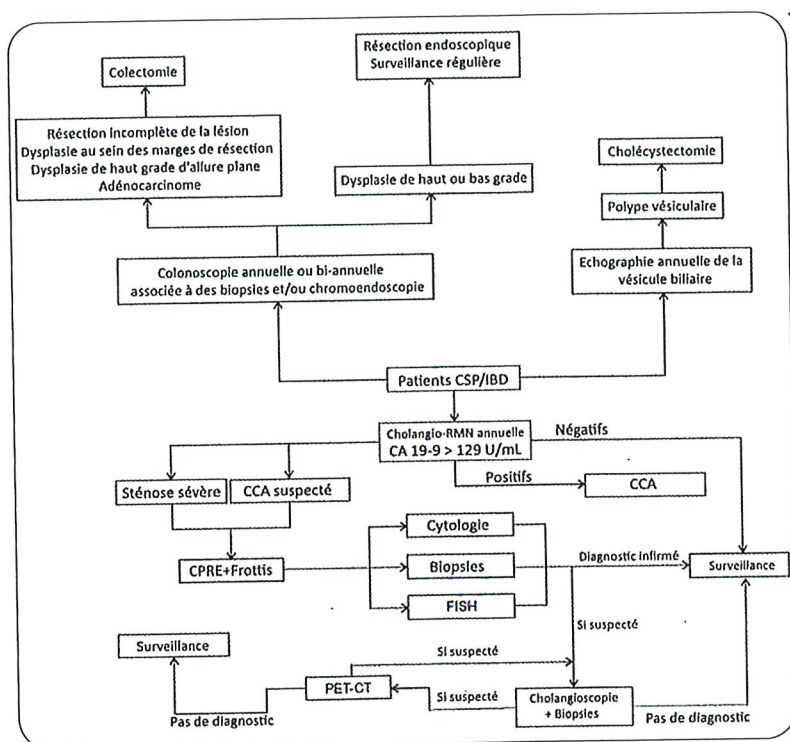


Figure 2. Algorithme de prise en charge établi selon les recommandations actuelles (AASLD, BSG, ECCO) pour le dépistage du cancer colorectal, du cancer de la vésicule biliaire et du cholangiocarcinome chez les patients présentant une association entre une maladie inflammatoire chronique de l'intestin et la cholangite sclérosante primitive.

pour des polypes < 1 cm, sont malins. De plus, l'âge de diagnostic en cas de cancer de la vésicule biliaire est précoce (< 60 ans) (19).

Du fait de ces observations, l'AASLD, la BSG et l'ECCO recommandent un suivi échographique annuel de la vésicule biliaire afin de détecter un éventuel polype, auquel cas une cholécystectomie prophylactique est recommandée pour tous les polypes, indifféremment de leur taille, chez tous les patients atteints d'une CSP (14-16) (**Figure 2**).

CHOLANGIOCARCINOME (CCA)

La plus redoutable complication de la CSP est son risque d'évolution, dans 10 % des cas, vers le CCA. Il s'agit d'un adénocarcinome résultant de la transformation maligne des voies biliaires dont la survie médiane à 5 ans est inférieure à 10 % (20). Il faut savoir qu'environ 30 à 50 % des CCA sont retrouvés dans l'année suivant le diagnostic de la CSP (7).

La présence de l'association entre MICI et CSP a été démontrée comme étant un facteur de risque supplémentaire du développement de ce cancer par rapport aux patients présentant une CSP seule. Ce risque est fonction de la durée de la MICI, avec un accroissement du risque de 33 % par décennie (21). La difficulté réside dans sa détection qui s'avère être un défi d'autant plus que les lésions bénignes et malignes ont un morphotype semblable en imagerie, rendant

ainsi le diagnostic différentiel malaisé à établir. De plus, il n'existe pas, à l'heure actuelle, de facteurs prédictifs probants du risque d'évolution vers le CCA et les techniques actuelles de détection par frottis et biopsies obtenus via la CPRE (cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique) présentent une faible sensibilité, de l'ordre de 60 % (7).

La surveillance du risque de survenue du CCA repose sur la réalisation d'une bili-RMN, couplée au dosage du CA19-9. Certains recommandent de réaliser la bili-RMN annuellement (1) tandis que la BSG ne la recommande qu'en cas de modification clinique et/ou biologique (15).

En cas de visualisation de lésion suspecte et/ou d'une élévation du marqueur CA19.9 au-delà de 129 U/ml, une CPRE associée à des frottis et biopsies sera réalisée (22). De plus, l'hybridation *in situ* par fluorescence (FISH) pourra être appliquée à ces prélèvements. Cette technique, récemment utilisée dans le screening du CCA, permet de détecter des anomalies du nombre et/ou de structure du chromosome et possède une sensibilité de 20 % supérieure par rapport aux techniques actuelles. En outre, la cholangioscopie, technique récente émergente dans la caractérisation des sténoses indéterminées, pourra également être effectuée lors de la CPRE. Cette technique permet la visualisation directe des lésions des voies biliaires, autorisant, de ce fait, des prélèvements dirigés, ce

Tableau I. Tableau comparatif du risque relatif (RR) par rapport à la population générale de survenue du cancer colorectal, cholangiocarcinome et cancer de la vésicule biliaire au cours de la RCUH seule, la CSP seule, l'association entre la RCUH et la CSP, dans le cadre de la mutation BRCA1/2, dans le cadre de l'association des 3 éléments susmentionnés (selon réf 4-6, 11, 17, 21, 22).

	RCUH	CSP	RCUH-CSP	BRCA1/2	RCUH-CSP + BRCA1/2
Cancer colorectal	RR 5	RR 1	RR 10	RR1,49	NR
Cholangiocarcinome	RR 10 à 100	RR 400 à 1.500	RR 1.000	RR 4,97	NR
Cancer vésiculaire	RR 1	RR 10	NR	RR 4,97	NR
NR : données non renseignées.					

qui permet d'atteindre une sensibilité supérieure à 95 % (23). Par ailleurs, la réalisation d'un PET scan peut également être proposée, mais son rôle dans le diagnostic reste controversé en raison de sa faible sensibilité (24). Si les divers prélèvements obtenus via les techniques susmentionnées se révèlent positifs, le diagnostic de CCA sera retenu (Figure 2).

IMPLICATION DU GÈNE BRCA1

La mutation du gène BRCA1 a, récemment, été décrite comme prédisposant au risque de développer un CCR, avec un risque relatif de 1,49 par rapport à la population générale (25). Elle a également été décrite comme facteur de risque de développement du CCA, avec une agressivité encore plus importante de la maladie, ce qui nécessite une thérapie spécifique, comme décrit plus bas (26, 27). Concernant le pronostic, la survie médiane dans le cadre d'un CCA est estimée à 20 mois contre 9 mois dans le cadre des CCA-BRCA dépendants. Il est à noter que ces données sont très récentes et basées sur des études de petites cohortes (27, 28).

Certaines études ont démontré un risque relatif de développement de cancers des voies biliaires lorsque la mutation était présente. Il est important de prendre cette mutation en compte car l'une des caractéristiques des CCA associés à la mutation du gène BRCA1 réside dans la faible réponse de la tumeur aux agents de chimiothérapies classiques. Dans ce contexte, des chercheurs ont testé, chez des patients atteints d'un CCA, les agents thérapeutiques ciblés utilisés dans le cadre des cancers BRCA-dépendants tels que ceux du sein ou des ovaires, et ont pu démontrer une meilleure réponse par rapport aux chimiothérapies classiques. Parmi ces agents, nous pouvons citer les inhibiteurs de la poly-ADP-ribose-polymérase-1 (PARPi), nouvelle classe émergente agissant par inhi-

bition des mécanismes de réparation des cassures simple brin de l'ADN (28, 29).

Par ailleurs, la littérature fait état d'un cas avancé de CCA BRCA2-dépendant réfractaire aux traitements classiques et pour lequel l'adjonction de l'olaparib, PARPi actif dans les cancers du sein et de l'ovaire BRCA1/2-dépendants, a permis une rémission quasi complète de la maladie (30). Suite aux 11 mois de traitement par cette molécule, il a été observé une régression jusqu'aux valeurs normales des marqueurs tumoraux CA19.9, CA125 et CA50, une stabilité des lésions hépatiques multiples ainsi qu'une régression graduelle des ganglions lymphatiques pelviens jusqu'à leur disparition au terme du traitement. Ainsi, l'olaparib pourrait devenir un traitement prometteur pour les CCA avancés sans options curatives, notamment, ou réfractaires à la chimiothérapie (30). Au vu de ces résultats prometteurs, certains auteurs proposent un screening de la mutation du gène BRCA chez tous les patients avec un CCA.

CONCLUSION

L'association entre une MICI et la CSP démontre des spécificités cliniques. La caractéristique majeure de cette entité réside en son potentiel malin tant sur le plan biliaire, que colique et vésiculaire. Celui-ci est majoré par rapport au risque initialement présent lors de la présentation isolée de ces deux types de pathologies, comme l'illustre le Tableau I. Au vu de ces constatations, une attention particulière accordée à l'ensemble de l'arbre biliaire, dès le diagnostic posé de MICI, semble pertinente permettant ainsi une surveillance précoce et rapprochée. De plus, le cas présenté met en lumière l'implication possible, et récemment décrite, du gène BRCA1 dans ce cadre, ce qui ouvre la voie à des thérapies ciblées.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mertz A, Nguyen NA, Katsanos KH, Kwok RM. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease comorbidity: An update of the evidence. *Ann Gastroenterol* 2019;32:124-33.
2. Tabibian JH, Bowlus CL. Primary sclerosing cholangitis: A review and update. *Liver Res* 2017;1:221-30.
3. Quraishi MN, Sergeant M, Kay G, et al. The gut-adherent microbiota of PSC-IBD is distinct to that of IBD. *Gut* 2017;66:386-8.
4. Kumagai J, Taida T, Ogasawara S, et al. Clinical characteristics and outcomes of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in Japanese patients. *PLoS One* 2018;13:1-14.
5. Wang R, Leong RW. Primary sclerosing cholangitis as an independent risk factor for colorectal cancer in the context of inflammatory bowel disease: A review of the literature. *World J Gastroenterol* 2014;20:8783-9.
6. Sørensen JØ, Nielsen OH, Andersson M, et al. Inflammatory bowel disease with primary sclerosing cholangitis: A Danish population-based cohort study 1977-2011. *Liver Int* 2018;38:532-41.
7. Bonato G, Cristofori L, Strazzabosco M, et al. Malignancies in primary sclerosing cholangitis - a continuing threat. *Dig Dis* 2015;b:140-8.
8. Guerra I, Bujanda L, Castro J, et al. Clinical characteristics, associated malignancies and management of primary sclerosing cholangitis in inflammatory bowel disease patients: a multicentre retrospective cohort study. *J Crohn's Colitis* 2019;13:1492-500.
9. Palmela C, Peerani F, Castaneda D, et al. Inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis: A review of the phenotype and associated specific features. *Gut Liver* 2018;12:17-9.
10. Torres J, De Chambrun GP, Itzkowitz S, et al. Review article: Colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:497-508.
11. Fung BM, Lindor KD, Tabibian JH. Cancer risk in primary sclerosing cholangitis: Epidemiology, prevention, and surveillance strategies. *World J Gastroenterol* 2019;25:659-71.
12. Fousekis FS, Theopistos VI, Mitselos IV, et al. Specific features of patients with inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *J Clin Med Res* 2019;11:81-8.
13. Lepistö A, Kivistö S, Kivisaari L, et al. Primary sclerosing cholangitis: Outcome of patients undergoing restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:1169-74.
14. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51:660-78.
15. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2019;68:1356-78.
16. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The first european evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2016;10:239-54.
17. Razumilava N, Gores G, Lindor K. Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis. *Bone* 2012;23:1-7.
18. Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH, et al. Hepatobiliary manifestations and complications in inflammatory bowel disease: a review. *Gastroenterol Res* 2018;11:83-94.
19. Said K, Glaumann H, Bergquist A. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2008;48:598-605.
20. Louis E. Cours ex-cathedra de gastro-entérologie. Université de Liège. Année 2017-2018.
21. Gulamhusein AF, Eaton JE, Tabibian JH, et al. Duration of inflammatory bowel disease is associated with increased risk of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis and IBD. *Am J Gastroenterol* 2016;111:705-11.
22. Manninen P, Karvonen AL, Laukkarinen J, et al. Colorectal cancer and cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:423-8.
23. Ayoub F, Yang D, Draganov PV. Cholangioscopy in the digital era. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2018;3:1-10.
24. Lamarca A, Barriuso J, Chander A, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for patients with biliary tract cancer : systematic review and metaanalysis. *J Hepatol* 2019;71:115-29.
25. Soyano AE, Baldeo C, Kasi PM. BRCA mutation and its association with colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2018;17:e647-50.
26. Al-Shamsi HO, Anand D, Shroff RT, et al. BRCA-associated protein 1 mutant cholangiocarcinoma: An aggressive disease subtype. *J Gastrointest Oncol* 2016;7:556-61.
27. Massirani S, Pill L, Elvevi A, et al. New and emerging systemic therapeutic options for advanced cholangiocarcinoma. *Cells* 2020;9:688.
28. Fung BM, Tabibian JH. Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2020;36:77-84.
29. Golan T, Raitses-Gurevich M, Kelley RK, et al. Overall survival and clinical characteristics of BRCA-associated cholangiocarcinoma: a multicenter retrospective study. *Oncologist* 2017;22:804-10.
30. Cheng Y, Zhang J, Qin SK, et al. Treatment with olaparib monotherapy for BRCA2-mutated refractory intrahepatic cholangiocarcinoma: a case report. *Onco Targets Ther* 2018;11:5957-62.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr C. Kouam, Service d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie digestive, CHU Liège, Belgique.
Email : celia.kouam@student.uliege.be